

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

# Offenlegungsschrift

⑯ DE 197 04 693 A 1

⑮ Int. Cl. 6:

A 61 K 7/48

⑯ Anmelder:

Henkel KGaA, 40589 Düsseldorf, DE

⑯ Aktenzeichen: 197 04 693.2

⑯ Anmeldetag: 7. 2. 97

⑯ Offenlegungstag: 13. 8. 98

⑯ Erfinder:

Waldmann-Laue, Marianne, Dr., 40789 Monheim, DE; Bordat, Pascal, Dr., 40699 Erkrath, DE; Munk, Gabriele, 40593 Düsseldorf, DE; Molitor, Claudia, 40235 Düsseldorf, DE; Hörner, Viola, Dr., 40593 Düsseldorf, DE

## Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑯ Hautpflegemittel

⑯ Kosmetische Zusammensetzungen zur Pflege empfindlicher Haut in Form von Emulsionen oder Cremes enthalten als Öl- oder Fettkomponenten natürliche Öle, Fette, Wachse, Ester von linearen C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren, als Emulgatoren Phospholipide, Sterine, Alkyl-(oligo)-glycoside, Fettsäureester von Zuckern, Zuckerkoholen oder Polyglycerin oder Gemische davon und als Wirkstoffe Desoxyzucker oder diese enthaltende Naturstoffe. Bevorzugt sind als Desoxyzucker Fucose, Rhamnose oder Gemische davon in einer Menge von 0,1-10 Gew.-% enthalten. Durch die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen wird die Vitalität der Haut gesteigert und die Ausschüttung von proinflammatorischen Mediatoren signifikant reduziert.

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft kosmetische und dermatologische Zubereitungen zur Pflege empfindlicher Haut in Form einer Emulsion oder Creme, die aufgrund besonders ausgewählter Fettkomponenten, Emulgatoren und Wirkstoffe nicht nur eine geringe Hautreizung aufweisen, sondern auch die Vitalität des Hautgewebes steigern.

Die kosmetische Pflege der empfindlichen Haut gewinnt immer mehr an Bedeutung, da heute mehr als die Hälfte der Verbraucherinnen ihre Haut als empfindlich einstufen. Der Begriff der empfindlichen Haut ist in der kosmetischen Literatur nicht eindeutig definiert, es sind aber Testmethoden bekannt geworden, die es erlauben, das Reizpotential von Hautbehandlungsmitteln recht genau zu prüfen und Aussagen über positive Wirkungen, z. B. über die Wirkung auf den Zellstoffwechsel der Haut, zu machen.

Polysaccharide, Zucker und Glycoproteine sind in der Kosmetik als hautfeuchthaltende Komponenten bekannt. Aus FR-A-2 652 742 waren auch schon die antiallergischen Wirkungen eines Zusatzes von L- $\alpha$ -Fucose, L-Rhamnose und L-Xylose zu kosmetischen und dermatologischen Zusammensetzungen bekannt.

Es hat sich aber herausgestellt, daß eine erhebliche Verbesserung der Hautwirkung solcher Zubereitungen erreicht werden kann, wenn auch die Trägerkomponenten, im Falle von Emulsionen und Cremes, also die Öl- und Fettkomponenten und Emulgatoren, bezüglich ihres Reizpotentials weiter optimiert werden.

Gegenstand der Erfindung sind daher verbesserte Zusammensetzungen zur Pflege empfindlicher Haut in Form einer Emulsion oder Creme, die als Öl- oder Fettkomponenten natürliche Öle- und Fette oder Wachse oder Ester linearer Fettsäuren mit 8 bis 22 C-Atomen und als Emulgatoren Phospholipide, Sterine, Alkyl-(oligo)-glycoside, Fettsäureester von Zuckern, Zuckeralkoholen oder Polyglycerin oder Gemische davon und als Wirkstoffe Desoxyzucker oder diese enthaltende Naturstoffe enthalten.

Als Desoxyzucker im Sinne der Erfindung werden vorzugsweise die L(-)-Fucose und die L(+)-Rhamnose verstanden. Es eignen sich aber auch Naturstoffe, die solche Desoxy-Zuckerbausteine enthalten, z. B. Polysaccharide oder Pflanzen-glycoside. Die Fucose kommt z. B. als Polysaccharid-Baustein in einem aus der Meeres-Braunalge (*fucus vesiculosus*) isolierten Polysaccharid-Gel vor, Rhamnose stellt einen Polysaccharid-Baustein der Arabinsäure in *Gummi arabicum* dar. Bevorzugt sind Fucose, Rhamnose oder ein Gemisch davon in Mengen von 0,1–10 Gew.-% in der Zusammensetzung enthalten.

Als Träger dieser Wirkstoffe eignen sich Emulsionen bzw. Cremes, die geeignet sind, die Wirkstoffe in feiner Verteilung und ohne hautreizende Nebenwirkungen auf die Haut aufzubringen. Es hat sich überraschend gezeigt, daß übliche Kohlenwasserstoffe, z. B. Paraffinöle, Vaseline (Petrolatum) oder Silikone für diesen Zweck weniger gut geeignet sind und daher in den erfindungsgemäßen Zubereitungen nur in untergeordneten Mengen enthalten sein sollen.

Überwiegend sollte die Öl- oder Fettphase vielmehr aus natürlichen Ölen, Fetten und Wachsen oder aus Estern linearer Fettsäuren mit 8 bis 22 C-Atomen bestehen. Solche geeigneten Öle bzw. Fette sind z. B. Olivenöl, Sonnenblumenöl, raffiniertes Sojaöl, Palmöl, Rapsöl, Sesamöl, Mandelöl, Boretschöl, Nachtkerzenöl, Jojobaöl, Kokosöl, Sheabutter, Spermöl, Klauenöl, Rindertalg und Schweineschmalz. Weiterhin eignen sich Ester linearer Fettsäuren mit 8–22 C-Atomen, z. B. Oleyoleat, Oleylerucat, Hexyllaurat, Capryl- und Caprinsäure-Triglycerid, Isopropylplamitid oder Butylstearat. Bevorzugt sind Öle mit einem hohen Anteil an Gammalinolensäure (6,9,12-Octadecatriencarbonsäure) in einer Menge von 10–50 Gew.-% der Ölphase enthalten.

Besonders bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen als Öl- oder Fettkomponente Sheabutter (Karite-Fett) aus dem Samen der Pflanze *Butyrospermum Parkii*, Mandelöl, Nachtkerzenöl oder ein Capryl- und Caprinsäure-Triglycerid oder Mischungen aus diesen Fettstoffen in einer Menge von 10–30 Gew.-% der Zusammensetzung. Hingegen sollte die Öl- oder Fettphase nicht mehr als 5 Gew.-% an Kohlenwasserstoffen oder Silikonölen enthalten.

Als Emulgatoren geeignete Phospholipide sind vor allem die Glucose-Phospholipide, die z. B. als Lecithine bzw. Phosphatidylcholine aus z. B. Eidotter oder Pflanzensamen (z. B. Sojabohnen) gewonnen werden.

Als Sterine wird eine Gruppe von Steroiden verstanden, die am C-Atom 3 des Steroid-Gerüstes eine Hydroxylgruppe tragen und sowohl aus tierischem Gewebe (Zoosterine) wie auch aus pflanzlichen Fetten (Phytosterine) isoliert werden. Beispiele für Zoosterine sind das Cholesterin und das Lanosterin. Beispiele geeigneter Phytosterine sind Ergosterin, Stigmasterin und Sitosterin. Auch aus Pilzen und Hefen werden Sterine, die sogenannten Mykosterine, isoliert.

Alkyl-(oligo)-glycoside sind Verbindungen der allgemeinen Formel RO(G)<sub>x</sub>, in der R eine lineare Alkylgruppe mit 8 bis 18 C-Atome, G ein Glycosidrest, z. B. der von Glucose abgeleitete Glucosidrest oder ein z. B. von Mannose oder Fructose abgeleiteter Mannosid- oder Fructosidrest ist und x dessen Oligomerisationsgrad bevorzugt einen Wert zwischen 1 und 2 hat. Solche Alkylglycoside sind im Handel z. B. unter dem Warenzeichen Plantaren® oder Plantacare® erhältlich. Gemische aus Alkyl-(oligo)-glucosiden und Fettalkoholen sind zum Beispiel unter der Bezeichnung Montanov®68 oder Emulgade® PL 68/50 im Handel.

Fettsäureester von Zuckern, Zuckeralkoholen wie Sorbit und von Polyglycerinen sind ebenfalls bekannte und im Handel erhältliche Emulgatoren.

Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen keine oder nicht mehr als 1 Gew.-% an Sulfat- oder Sulfonattensiden, Ethylenoxid- oder Propylenoxid-Addukten und quartären Ammoniumtensiden.

Neben den Öl- und Fettkomponenten und den Emulgatoren kann die Öl- und Fettphase noch weitere Lipidstoffe enthalten, die der Stabilisierung der Zusammensetzungen oder der Pflege der Haut dienen. Solche geeigneten Lipidstoffe sind z. B. Tocopherole (Vitamin E) oder Ceramide. Unter Ceramiden werden N-Acylsphingosin (Fettsäureamide des Sphingosins) oder synthetische Analogen solcher Lipide (sogenannte Pseudo-Ceramide) verstanden, die das Wasserhaltevermögen des *Stratum corneum* deutlich verbessern.

Schließlich können die erfindungsgemäße Zusammensetzungen alle bekannten und in solchen Zubereitungen üblichen Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten, die zur Verbesserung der ästhetischen, anwendungstechnischen und kosmetischen Eigenschaften bekannt sind. Solche Stoffe sind z. B. natürliche oder synthetische Hydrocolloide, z. B. Cellulosedervate, Pflanzengumme, Gelatine, Biopolymere oder auch synthetische, wasserlösliche Polymere zur Verdickung der wässrigen Phase, Schichtsilikate, Seifen, z. B. Calcium, Magnesium- oder Zinkseifen zur Verdickung der Ölphase, Duftstoffe,

Farbstoffe, Pigmente, Konservierungsmittel, Komplexbildner, Polyole wie z. B. Propylenglycol, Dipropylenglycol, Sorbit oder Glycerin und kosmetische Wirkstoffe wie z. B. Allantoin, Bisabolol, Extrakte aus pflanzlichem, tierischem Gewebe oder aus Mikroorganismen (z. B. Hefeextrakte), Vitamine oder Proteine.

Bevorzugt ist in der wäßrigen Phase ein natürliches oder synthetisches Hydrocolloid in einer Menge von 0,01 bis 5 Gew.-% der Zusammensetzung enthalten.

Die Herstellung der erfundungsgemäßen kosmetischen Zusammensetzungen erfolgt in der üblichen Weise, indem man die lipidlöslichen Stoffe mit der Öl- oder Fettphase bis zur klaren Schmelze erwärmt und homogenisiert und die wasserlöslichen Bestandteile in dem Wasser löst und die erwärmte wäßrige Phase unter Rühren in die Fettphase einemulgiert. Die Emulgierung kann unter Zuhilfenahme von Homogenisatoren erfolgen. Die Einarbeitung der Desoxyzucker erfolgt entweder in die Ölphase oder in die fertige Emulsion. Auch Duftstoffe und temperaturempfindliche Wirkstoffe oder Pflanzenextrakte werden bevorzugt nachträglich in die Emulsion eingearbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen den Gegenstand der Erfindung näher erläutern:

### Beispiele

#### 1.1 Prüfung der Hautverträglichkeit mit dem wiederholten, prolongierten Patch Test (DAPPT)

Die Prüfmethode und die Auswertung der Ergebnisse erfolgt in Anlehnung an den literaturbekannten Duhring Chamber Test (vgl. I. Tausch et al, Parfümerie und Kosmetik, 76, (1/96), S. 28–31). Zur deutlicheren Differenzierung gut verträglicher Produkte wurden aber im DAPPT die mit Hilfe von Aluminiumkammern auf dem Rücken von 20 Probanden fixierten Proben über eine erste Expositionszeit von 48 Stunden und eine zweite unmittelbar anschließende Expositionszeit von 72 Stunden getestet. Danach wurde über einen Zeitraum von weiteren 72 Stunden die durch die Proben verursachte Veränderung der Haut visuell bewertet. Es wurde zwischen Erythem, Schuppung, Ödem und Fissur unterschieden.

Aus den Daten aller Probanden über alle Ablesezeitpunkte wurden sowohl für jeden Parameter einzeln als auch für die Summe der Parameter (Reizsummen-Score) Mittelwerte gebildet.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle I

## 1.2 Geprüfte Hautpflegemittel-Rezepturen

Bestandteile	IV	2V	3	4	5
Lipoid S-75	3,0	-	-	3,0	-
Montanov® 68	-	5,0	5,0	-	-
Generol® 122N	-	0,5	0,5	-	1,0
Ceramide HO <sub>3</sub>	-	0,2	0,2	-	-
Bienenwachs	1,5	-	-	1,5	-
Cetiol SB 45	9,0	1,0	1,0	9,0	3,0
Cetiol J 600	5,0	-	-	5,0	-
Myritol 318	-	4,0	4,0	-	-
Cetiol SN	-	5,0	5,0	-	-
Mandelöl	5,0	2,0	2,0	5,0	-
Nachtkerzenöl	-	5,0	5,0	-	5,0
Rhamnose	-	-	1,5	1,5	1,5
Fucogel 1000	-	-	2,5	2,5	2,5
Tufskin	-	-	1,5	1,5	1,5
Bisabolol	-	-	0,1	0,1	0,1
Allantion	-	-	0,2	0,2	0,2
Glycerin	5,0	-	-	5,0	-
Dipropylenglycol	-	5,0	5,0	-	-
Carbopol 980	-	0,005	0,005	-	-
Carragheenan	2,0	-	-	2,0	-
Wasser, Konservierungsmittel	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	
Verträglichkeitsparamter					
Erythemscore	0	0,17	0,06	0	n.b.
Summenreizscore	0,11	0,44	0,06	0	n.b.

Bei weniger verträglichen Hautcremes, die im Test einen Erythemscore von 1 bis 2 und einen Summenreizscore 4 bis 5 zeigten, konnte die Verträglichkeit durch Zusatz eines Wirkstoffkomplexes gemäß Rezeptur 5 (in der der Rest zu 100 Gew.-% aus der Vergleichscreme besteht) hinsichtlich der Reizscores um 85% verbessert werden.

Es wurden die folgenden Handelsprodukte verwendet. (Zur Erläuterung wird die INCI-Nomenklatur verwendet, wo dies möglich ist.)

65 Lipoid S-75: Hydrogenated Lecithin

Montanov 68: Cetearyl Glucoside, Cetearylalkohol

Generol 122N: Soy Sterol

Ceramide HO<sub>3</sub>: Trihydroxy-Palmitamidoxypropyl-Myristyl-Ether

Cetiol SB 45: Butyrospermum Parkii (Sheabutter)  
 Cetiol J 600: Oleyl Erucate  
 Myritol 318: Capryl/Capric Triglycerides  
 Cetiol SN: Cetearyl Isononanoate  
 Tufskin: Sorbitol und Yeast Extract  
 Fucogel 1000: Biosaccharide Gum (reich an Fucose)  
 Carbopol 980: Carbomer (Polyacrylsäure, vernetzt).

5

## 2. Prüfung der Vitalitätssteigerung am Humanhautmodell

10

Für diese Untersuchungen wurde ein dreidimensionales Hautmodell verwendet, welches aus einer Kultur von Humanhautzellen besteht (Skin<sup>2</sup> von Advanced Tissue Sciences, La Jolla, CA, USA, vgl. Alternative Methods in Toxicology, Vol. 10, B III-4, Seiten 121– 131).

Die zu prüfenden Cremes wurden auf ein Filterpapier aufgetragen, dieses dann für je 2 Stunden mit der gecremten Seite auf die Oberfläche der Hautkultur gelegt, so daß sie einwirken konnten.

Die Vitalität der Hautkulturen wurde anhand des Vitalfarbstoffs Alamarblau überprüft. Lebende Zellen reduzieren das Farbstoffmolekül, dabei kommt es zu einem Farbstoffumschlag, dessen Intensität photometrisch gemessen wurde. Je vitaler die Kulturen sind, desto höher ist die Reduktionsrate. Die Stoffwechselaktivität wurde über die Messung des Glucoseverbrauchs ermittelt. Glucose ist der Hauptnährstoff für die Hautzellen (vgl. Toxic. in Vitro, Vol. 9, No. 3, Seiten 257–266, Elsevier Science Ltd., 1995).

15

Die Ergebnisse zeigen für beide Cremeformulierungen an den ersten beiden Behandlungstagen eine Erhöhung der Alamarblau-Reduktionsrate und des Glucoseverbrauchs im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle (V).

20

Tabelle II

25

### Vitalitätsprüfung

30

Rezeptur:	V	IV	3
% Farbstoffreduktion pro Std.	unbehandelt		
am 1. Tag	1,64	1,95	1,92
am 2. Tag	1,93	2,10	2,17
Glucoseverbrauch (in µg/h)			
am 1. Tag	59,5	68,1	83,9
am 2. Tag	67,4	73,4	79,6

35

40

45

## 3. Prüfung der hautberuhigenden Wirkung am Humanhautmodell (für Creme 3 gemäß Tabelle I)

Auch für diese Prüfung wurde das vorher beschriebene dreidimensionale Hautmodell verwendet.

Zunächst wurde eine Hautreizung durch ein synthetisches Tensidgemisch (Texapon<sup>®</sup> ASV, 2,5 Gew.-%ig, 1 Stunde) ausgelöst, die eine Ausschüttung der proinflammatorischen Mediatoren Interleukin 1 alpha und Prostaglandin PGE 2 zur Folge hat. Nach dem Abspülen des Tensids wurden Cremeformulierungen auf die Hautstücke aufgetragen. Zum Vergleich wurde eine Cortisonsalbe verwendet, deren hautberuhigende Wirkung bekannt ist.

50

Für die Messungen wurden jeweils drei Hautkulturen für jede Prüfcreme verwendet und jeweils 3 µl der Creme auf das Filterpapier aufgetragen und dieses mit der gecremten Seite auf die Oberfläche der Hautkultur gelegt und dort 1 Stunde belassen. Nach 24 und nach 48 Stunden (jeweils nach dem Beginn der Hautreizung) wurden die Mengen der in den Hautkulturen freigesetzten Mediatoren bestimmt. Dabei kam die sogenannte ELISA-Technik (enzyme-linked immunosorbant assay) zur Anwendung (vgl. D. Voet, J.G. Voet: Biochemie, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1992, Seite 74–75).

55

In der folgenden Tabelle wird die Menge an Interleukin 1a und Prostaglandin in Gew.-% bezogen auf die an der unbehandelten Probe 24 Stunden nach der Reizbehandlung gemessenen Menge der Mediatoren (100%-Wert) angegeben.

60

65

Tabelle III

## Hautberuhigende Wirkung

5	Rezeptur	unbehandelt	Cortison	3
10	Prostaglandin [ % ]			
	nach 24 Stunden	100	39,8	120
15	nach 48 Stunden	62	25,0	26,2
20	Interleukin 1a [ % ]			
	nach 24 Stunden	100	69,5	66,2
25	nach 48 Stunden	26,5	25,8	14,6

## Patentansprüche

1. Kosmetische Zusammensetzungen zur Pflege empfindlicher Haut in Form einer Emulsion oder Creme, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Öl- oder Fettkomponenten natürliche Öle, Fette oder Wachse oder Ester linearer Fettsäuren mit 8-22 C-Atomen, als Emulgatoren Phospholipide, Sterine, Alkyl-(oligo)-glycoside, oder Fettsäureester von Zuckern, Zuckeralkoholen oder Polyglycerin oder Gemischen davon, und als Wirkstoffe Desoxyzucker oder diese enthaltende Naturstoffe enthalten.
2. Kosmetische Zusammensetzungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Desoxyzucker Fucose, Rhamnose oder ein Gemisch davon in einer Menge von 0,1-10 Gew.-% der Zusammensetzung enthalten ist.
3. Kosmetische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Öl- oder Fettphase nicht mehr als 5 Gew.-% Kohlenwasserstoffe oder Silikone enthält.
4. Kosmetische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie nicht mehr als 1 Gew.-% der Zusammensetzung an Sulfat- oder Sulfonattensiden, Ethylenoxid- oder Propylenoxid-Anlagerungsprodukte und quartären Ammoniumtensiden enthält.
5. Kosmetische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Öl- oder Fettkomponenten Sheabutter (Karite-Fett), Mandelöl, Nachtkerzenöl, ein C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>-Fettsäure-Triglycerid oder ein Gemisch davon in einer Menge von 10 bis 30 Gew.-% der Zusammensetzung enthalten ist.
6. Kosmetische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß in der wässrigen Phase ein natürliches oder synthetisches Hydrocolloid in einer Menge von 0,01 bis 5 Gew.-% der Zusammensetzung enthalten ist.

50

55

60

65

## Hauptflegemittel

**Patent number:** DE19704693

**Publication date:** 1998-08-13

**Inventor:** WALDMANN-LAUE MARIANNE DR (DE); BORDAT PASCAL DR (DE); MUNK GABRIELE (DE); MOLITOR CLAUDIA (DE); HOERNER VIOLA DR (DE)

**Applicant:** HENKEL KGAA (DE)

**Classification:**

- **international:** A61K7/48

- **European:** A61K8/60; A61Q19/00

**Application number:** DE19971004693 19970207

**Priority number(s):** DE19971004693 19970207

**Also published as:**



WO9834589 (A1)



EP0966262 (A1)



CA2278766 (A1)



EP0966262 (B1)



ES2175671T (T3)

[Report a data error here](#)

### Abstract of DE19704693

The invention relates to cosmetic compounds designed to care for sensitive skin, taking the form of emulsions or creams. Said compounds contain natural oils, fats, waxes and esters of linear C8-C22 fatty acids as oil or fat components, phospholipids, sterols, alkyl-(oligo-)glycosides, fatty acid esters of sugars, sugar alcohols or polyglycerin or mixtures thereof as emulsifiers, and deoxysugars or natural substances containing the same as active ingredients. As deoxysugars, the compounds preferably contain fucose, rhamnose or mixtures thereof at a concentration of between 0.1 and 10 weight percent. The cosmetic compounds prepared according to the invention increase the vitality of the skin and significantly reduce the release of pro-inflammatory mediators.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide